Aus den Seminaristischen Übungen für pathologische Physiologie an der Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. Adolf Bickel

Vergleichende Untersuchung über die regulatorische Wirkung von Casein und Weizenklebereiweiß auf den Glykogengehalt der Leber

---

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
in Berlin

vorgelegt von
Paul Wilhelm Koeppen
aus Rützenhagen

Tag der Promotion: 24. November 1938

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 337

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Prof. Dr. Bickel

Korreferent: Prof. Dr. Lohmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN!

Bei der Ernährung des gesunden Menschen spielt beim Eiweiß ebenso die Qualität wie die Quantität eine Rolle.

Uns interessiert hier nur die Qualität. Die Qualität ist bedingt durch den Bau des Eiweißmoleküls, vor allem durch die absolute Menge der einzelnen Bausteine und das gegenseitige Verhältnis der Bausteine untereinander mit der Eigenart der Bindung aller in ihm.

Träger der Wirkung des Nahrungseiweißes im Stoffwechsel nach seiner Resorption sind zunächst die resorbierten Bausteine, wie sie bei der Verdauung durch Aufsplitterung der Moleküle gebildet werden. Diese Bausteine sind vor allem Aminosäuren, aber auch höhere Komplexe, wie es jetzt mit Sicherheit von London und Kotschneff (1) nachgewiesen worden ist durch Versuche an angiostomierten Hunden, denen neun verschiedene Eiweißarten in den Magen eingefüttert wurden. Eine Stunde nach der Fütterung wurde dann gleichzeitig arterielles Blut und Pfortaderblut entnommen zu einer Zeit der Verdauung, wo erfahrungsgemäß die Resorption der Eiweißabbauprodukte ihre maximale Höhe erreicht hat. Die Produkte der Eiweißresorption waren bei normalem Verdauungsprozeß ziemlich reich an Polypeptidstickstoff, wobei die Eiweißabbauprodukte des Resorptionsblutes anscheinend eine dem Nahrungseiweiß in seiner Art entsprechende strukturelle Differenz zeigten.

Von vielen Eiweißsubstanzen, die sie verfütterten, fanden sie nach Eiereiweiß- und Gliadinverabreichung die höchsten Polypeptidquotientenwerte im Resorptionsblut der Pfortader, den niedrigsten nach Gelatineverfütterung. Sie zeigten ferner, daß der Polypeptidquotient der aus dem Darme in das Pfortaderblut gelangten Eiweißabbauprodukte dem Polypeptidquotienten des Dünndarmchymus sehr nahe kam, während der Magenchymus einen weit höheren Quotienten aufwies. Sie schlossen daraus, daß die Produkte der Eiweißverdauung durch die Darmwand unverändert in das Pfortaderblut hinübergingen.

Die absolute Menge und das gegenseitige Mengenverhältnis aller dieser Bausteine wird die Wirkung des Nahrungseiweißes auf den Stoffwechsel bestimmen. In der Eigenart der Bindungen, in denen die Eiweißabbauprodukte resorbiert werden, könnte gewiß auch die Art der Verwertbarkeit eines einzelnen Eiweißes für diese oder jene Funktion im Körper mitbegründet liegen.

Eine verschiedene Verwertbarkeit qualitativ verschiedener Eiweißstoffe ist bekanntlich zuerst von Hopkins (2) für den Baustoffwechsel entdeckt worden. Er fütterte Mäuse mit einem Nahrungsgemisch, das als einzigste Eiweißquelle Zein enthielt, ein Protein, dem bekanntlich die Aminosäure Tryptophan fehlt. Die jungen Tiere lebten bei dieser Kost nur 16 Tage, während eine Zugabe von Tryptophan eine Verlängerung der Lebensdauer um 14 Tage zur Folge hatte.

Aehnliche Resultate haben die Fütterungsversuche von Abderhalden (3) mit unvollständigen Eiweißgemischen ergeben. Er bewies, daß die beiden Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan, die er aus dem Verdauungsgemisch entfernt hatte, zu einer vollwertigen Nahrung vorhanden sein müßten.

Osbornes und Mendels (zitiert nach Mac Collum [4]) Wachstumsversuche, die sich über 30 Tage erstreckten, mit Tieren, denen sie in ihrer gemischten Nahrung ein gereinigtes und isoliertes Eiweiß verfütterten, zeigten folgende Ergebnisse: Tiere die nur auf Bohneneiweiß beschränkt waren, verloren schnell an Gewicht, nicht so schnell nahmen die mit Zein oder Gelatine gefütterten Tiere ab, während Conglutin aus der Lupine oder Gliadin aus Roggen das Gewicht ohne Wachstum konstant hielten, Hordein von Gerste und Legumin der Erbse sogar geringes Wachstum bewirkten.

Es ist bemerkenswert, daß es also Eiweiße gibt, die das Wachstum rückschrittlich beeinflussen und eine Dezimierung der Körpersubstanz zur Folge haben.

Je größer die Aehnlichkeit eines Nahrungseiweißes mit den Geweben ist, zu deren Aufbau es dienen soll, desto höher ist sein biologischer Wert.

Michaud (5) fütterte Hunde, die er zur Beschränkung ihrer Stickstoffausscheidung auf das Minimum der Abnutzungsquote fasten ließ, mit einer stickstoffreien Nahrung, die er durch verschiedene Eiweißmengen aus verschiedenen Quellen ergänzte. Er stellte fest, daß die Eiweißkörper derselben Tierart einen höheren Nährwert hatten als die einer anderen Art oder die pflanzlichen Ursprungs. So war z. B. Hundemuskel und Hundeserum für den Hund von höherem Nährwert als Serumeiweiß vom Pferd. Den niedrigsten Nährwert hatten für ihn die Pflanzeneiweiße aus Weizen und Hanfsamen, Gliadin und Edestin.

Thomas (6) hat verschiedenste Eiweiße tierischen und pflanzlichen Ursprungs untersucht und nach ihrer biologischen Wertigkeit gruppiert.

Die Wertigkeit bezieht sich darauf, daß der Körper höherer Säugetiere und des Menschen bestimmte Aminosäuren nicht aufbauen kann, sondern sie fertig mit der Nahrung zu sich nehmen muß. Es handelt sich dabei um Tyrosin, Phenylalanin, Troyptophan und vermutlich alle die anderen carbozyklischen Aminosäuren und Cystin. (Nach Versuchen von Osborne, Mendel und Ferry (7).

Verschiedene Eiweißkörper haben einen verschiedenen Gehalt an Aminosäuren. Tryptophan fehlt einigen Proteinen wie z. B. dem Zein. Sehr konstant ist bei allen tierischen und pflanzlichen Eiweißkörpern der Gehalt an Glutaminsäure. Dagegen haben die pflanzlichen Eiweißkörper im Gegensatz zu den tierischen einen deutlichen Mangel an Lysin. Arginin- und Lysingehalt der Pflanzenproteine variiert, nicht so sehr der Histidingehalt. (Nach Mac Collum (4).

So kam es, daß man unter biologischem Wert eines Eiweißkörpers schlechthin seine Eignung für das Wachstum und die Regeneration betrachtete im Sinne der hierfür erforderlichen Bausteinlieferung beim Protoplasmaaufbau.

Die Beschränkung des Begriffs des biologischen Wertes eines Eiweißes auf seinen Wert für das Wachstum wird aber heute den Tatsachen nicht mehr gerecht. Denn auch in anderer Richtung außer dem Baustoffwechsel bestehen Beziehungen der Nahrungseiweißqualität und bestimmten Vorgängen im Körper, die außerhalb des Wachstums und der Regeneration liegen. So hat sich nachweisen lassen, daß Beziehungen der Qualität des Eiweißes zu der anderen großen Phase des Stoffwechsels, zu dem Betriebsstoffwechsel bestehen. Diese Beziehung zeigt sich sowohl im normalen, im stoffwechselgesunden, wie auch im stoffwechselkranken Körper. Sie können sogar in diesem letzteren in besonderer Form in Erscheinung treten, wenn wir z. B. sehen, daß beim schwer diabetischen Körper überhaupt das Nahrungseiweiß in einem Umfang in den Zuckerstoffwechsel eingreift, wie es beim normalen Körper nicht der Fall ist, oder, wenn wir sehen, daß der gesunde Körper sehr große Dosen Eiweiß verträgt, ohne glykosurisch zu werden, während beim diabetischen Körper nicht nur durch viel geringere Eiweißmengen die Glykosurie nicht nur verstärkt wird, sondern auch Beziehungen in dem Sinne nachweisbar werden, daß bestimmte Eiweiße besser, andere schlechter hinsichtlich der glykosurischen Wirkung vertragen werden. So werden bekanntlich ja im allgemeinen die tierischen Eiweiße vom Diabe-

tiker schlechter vertragen als die pflanzlichen. Und unter diesen tierischen steht das Casein in dieser Hinsicht an der Spitze.

Am stärksten beeinflußt also das Casein die Glykosurie, dann Fleischeiweiß und die Eiweißkörper der Leguminosen. Verträglich sind Eiereiweiß und die Eiweißkörper der Zerealien wie Weizen, Roggen, Reis und Hafer, besonders aber die Eiweißstoffe in den grünen Gemüsen. Die Glykosurie wurde bei maximalem Pankreas- und Phlorizindiabetes von allen Eiweißkörpern in gleicher Weise beeinflußt. Nur bei leichteren und mittelschweren Fällen bestehen bemerkenswerte Unterschiede, die sich bei schweren Fällen von Glykosurie verwischen und nur für die Extreme Casein — Muskel — Fleisch einerseits, Ovalbumin — Pflanzenkleber andererseits bestehen bleiben (v. Noorden (8).

Man müßte also, um den biologischen Wert eines Eiweißes zu erfassen, streng genommen auch die Pathologie berücksichtigen, da, wie wir an diesem Beispiel gesehen haben, in den pathologischen Verhältnissen neue Erscheinungen, die den biologischen Wert betreffen, sich zeigen können. Aber, wenn wir uns nur auf die normal-physiologischen Eigenschaften beschränken, zu denen in der Norm feststellbare Beziehungen der Eiweißqualität zum Ablauf des Betriebsstoffwechsels bestehen. so gehört hierhier auch die Erscheinung, daß die Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung qualitativ unterschiedlicher Eiweiße in der Regel nicht stark differiert, aber doch gewisse Schwankungen erkennen läßt. Im allgemeinen besteht in der spezifisch-dynamischen Wirkung zwischen dem tierischen und pflanzlichen Eiweiß (nach Grafe (9) kein Unterschied. Durch Versuche an Tieren im Stoffwechselgleichgewicht, denen man Eiweißmengen mit einem Kaloriengehalt bis maximal zur Höhe des Erhaltungsbedarfs einverleibte, fand man einen Durchschnittswert von 18,7%, der von einigen Autoren wie Magnus-Levy (10), Gigon (11), Williams, Riche und Lusk (12) bestätigt wurde. Beim Diabetiker, bei dem im allgemeinen die spezifisch — dynamische Wirkung dieselbe wie beim Gesunden ist, waren einige Male nach Grafe (13) bei Gaben von vegetabilischem Eiweiß wie Aleuronat und Roborat die Wirkungen etwas intensiver als nach Fleisch. Auch in der Norm kommen Ausnahmen vor, und gelegentlich zeigt die spezifisch — dynamische Wirkung unterschiedlicher Eiweiße größere Differenzen. So prüften Grafe und Sack (14) die

spezifisch-dynamische Wirkung von Turoneiweiß, einem Caseinpräparat, und von Plasmon im Vergleich mit Fleisch, das eine etwa entsprechende Menge Eiweiß enthielt wie Turon und Plasmon. Es ergab sich, daß — gemessen an der Turoneiweißwirkung — die Plasmonwirkung viel stärker, der Fleischeffekt sogar nahezu doppelt so stark war.

Bei den Eiweißbausteinen, den Aminosäuren, hat man schon immer eine verschieden starke spezifisch — dynamische Wirkung gefunden. So zeigten Glykokoll (nach Grafe und Sack (14) und Tryptophan einen besonders großen Einfluß, Alanin einen mittleren, Leucin und Tyrosin nur eine geringere Wirkung.

Im Gegensatz zu Grafe (15) fand Lusk (16) bei Glutaminsäure und Asparagin — allerdings nach Fütterung von minimalen Mengen dieser Säuren — keine Wirkungen.

Eine unterschiedliche Wirkung qualitativ verschiedener Eiweiße, wenn jeweils eines von ihnen das gesamte Eiweiß in der gemischten Nahrung darstellt, zeigt sich auch auf die Oxydationslage im Zwischenstoffwechsel, gemessen an der Lage der Harnquotienten. Verschiedene Eiweißkörper haben, wenn man den Harnquotientenwert des Caseins als Norm nimmt, den gleichen Wert, einige einen wenig höheren, andere einen recht beträchtlich höheren Wert. Nur selten hat ein Eiweiß einen Harnquotientenwert, der unter dem des Caseins liegt, wie dies anscheinend für Fleischeiweiß, Gelatine und Schellfischfleischeiweiß der Fall zu sein scheint. Zu den Eiweißkörpern, deren Harnquotienten mit dem des Caseins identisch ist, gehören das Laktalbumin, das Eiereiweiß, Edestin aus Hanfsamen und das Weizenklebereiweiß. Die Eiweißkörper der Süßlupine, der Sojabohne, die aus dem Linsenmehl und dem Erbsenmehl zeigen einen davon wenig differenten Wert. In aufsteigender Reihe folgen dann Stockfischfleischeiweiß, Bohnenmehl, Roggenmehl und Weizenkeimlingeiweiß. Auf noch höherer Stufe schließen sich die Eiweißkörper aus der Roggenkleie, der Weizenkleie und dem Hafermehl an. An der Spitze stehen mit ihren höchsten Werten die Eiweißkörper der Kartoffel, der grünen Bohnen und der Steinpilze. (Nach Bickel [17]).

Wir kehren zu den Beziehungen qualitativ verschiedener Eiweiße zum Zuckerstoffwechsel zurück. Wir hatten, als wir einleitend davon sprachen, uns vor allem an die Beobachtungen am Diabetiker gehalten. Es bestehen aber wohl auch in der Norm Beziehungen zwischen der Qualität des Nahrungs-

eiweißes und dem Zuckerstoffwechsel, ohne daß sich diese Beziehungen wie beim Diabetes sogleich in einem hyperglykämischen oder glykosurischen Effekt zeigen müssen. Derartige Beziehungen sind bekannt in der Möglichkeit der Zuckerbildung aus Eiweiß bzw. aus einzelnen Aminosäuren, was auch wohl in der Norm vorkommen kann. Die ersten Versuche dieser Art gehen wohl auf Pflüger und Junkersdorf (18) zurück. Sie gaben einem Hund, der durch Phlorizininjektionen glykogenfrei gemacht worden war, etwa 8 Tage lang soviel Fleisch, als er nur aufzunehmen imstande war. Sie benutzten kohlehydratfreies Fleisch, nämlich Kabeljaufleisch. Es ergab sich, daß nicht nur der Glykogengehalt der vorher glykogenfreien Leber außerordentlich von im Mittel 0,56% auf ein Mittel von 6,46%, also um das 11,5—18fache, gestiegen war, sondern auch der Glykogengehalt der Muskeln war auf das 4—5fache gehoben. Durch Fütterungsversuche mit Casein an Fröschen glaubte ferner Schöndorff (19) bewiesen zu haben, daß ein Eiweißkörper, der in seinem Molekül keine Kohlenhydratgruppe enthält, kein Glykogen bilden kann. Blumenthal und Wohlgemuth (20), die obige Versuche einer Nachprüfung unterzogen, erhielten durch Verfütterung eines Leimpräparates, aus dessen Molekül ebenfalls keine Kohlehydratgruppe abzuspalten war, entsprechende Ergebnisse. Da Casein und Leim einen hohen Leucingehalt haben, so schlossen sie aus ihren Versuchen, daß der Leucingehalt eines Eiweißkörpers beim Frosch keinen Glykogenansatz bewirkt. Janney (21) hat durch Versuche an Phlorizinhunden für viele Eiweißkörper eine Zusammenstellung ausgearbeitet, wonach Casein mit 48% Zucker aus 100 g am tiefsten steht, am höchsten Gliadin mit 80%. Dazwischen liegt Ovalbumin mit 54%. Bei den einzelnen Proteinen besteht zwischen der Menge des gebildeten Zuckers und ihrem Gehalt an zuckerbildenden Aminosäuren eine Parallele. Einer Zusammenstellung von Dakin (22), der die Aminosäuren nach ihrer zuckerbildenden Fähigkeit in zwei Gruppen einteilt, die zuckerbildenden und die nicht zuckerbildenden, entnehmen wir, daß zu der ersteren Gruppe Glykokoll, Alanin, Serin, Cystin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Ornithin und Prolin, zu der anderen Gruppe aber Valin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan gehören. Auch Arginin gehört nach Landois (23) zu der ersteren Gruppe.

Doch auch die N-freien Reste einer großen Anzahl von Aminosäuren sind — allerdings nicht alle in gleich starker Weise — als Zuckerbildner wirksam. So sind beispielsweise

nach Magnus-Levy (24) Formaldehyd, 1-Milchsäure, Glycerin, Methylalkohol, Acetaldehyd Zuckerbildner, Glykolaldehyd sogar ein recht guter, während Essigsäure, Aethylenglykol, Glykolsäure, Oxypropionsäure und Glyoxal sicher keine sind.

Der andere Weg der Zuckerbildung aus Eiweiß ist der durch Abspaltung eines Kohlehydratkomplexes aus dem Eiweißmolekül, wenn dasselbe einen solchen Komplex enthält. So enthalten nach v. Norden (8) beispielsweise Ovalbumin 10 bis 15% davon, Serumeiweiß 1—2%, Muskeleiweiß weniger als 1% und Casein überhaupt keinen. Blumenthal und Wohlgemuth (20) fanden bei Verfütterung von Ovalbumin, aus dessen Molekül also eine Kohlehydratgruppe sich abspalten läßt, an Fröschen eine deutliche Zunahme des Glykogenbestandes dieser Tiere und — nach den Feststellungen dieser Autoren — zwar um soviel, als der im Eiweißmolekül enthaltenen Kohlehydratmenge entspricht. Sie machten also die Kohlehydratgruppe im Molekül des Ovalbumin für die Glykogenbildung verantwortlich. Im Gegensatz dazu herrscht nach Geelmuyden (25) Einstimmigkeit unter den Autoren darüber, daß die im Eiweißmolekül enthaltene Kohlehydratkomponente für sich allein für die Zuckerbildung aus Eiweiß quantitativ nicht ausreichend sei.

Unabhängig von der zuckerbildenden Fähigkeit besteht auch eine regulatorische Wirkung der Aminosäuren auf den Blutzuckergehalt. In dieser Richtung bewegen sich die Versuche von Schenck (26), der Kaninchen mit Glykokollpräparaten fütterte. Es trat eine deutliche Senkung des Blutzuckergehaltes ein, und die Hyperglykämie, die bei gleichzeitiger Verabreichung von Kohlehydraten erfolgte, wurde unterdrückt. In Mischungen des Glykokolls mit Aminosäuren sah er ein Ausbleiben der Glykokollwirkung. Versuche an sich selbst und an einem Diabetiker zeigten die gleichen Ergebnisse wie bei den Kaninchen. Angeregt durch dieses Resultat prüfte er verschiedene Verwandte des Glykokolls und andere Aminosäuren, Dipeptide, Alkohole und Amine auf entsprechende Wirkung. Es stellte sich dabei heraus, daß Glycinanhydrid, Glycocyanin, Glycylglycin, Glycylleucin, Methylamin und Kreatinin, Di-β-Oxaethylamin, Sarkosin und Aethylamin gar keine Wirkung zeigten, eine geringe Senkung des Blutzuckers lediglich das Trimethylamin verursachte, eine Steigerung dagegen durch Glykokollaethylester, Kreatin und Dijodtyrosin erfolgte.

Die Beziehung der Eiweißqualität zur Glykogenbildung kann entweder derart sein, daß Eiweiß Lieferant für Glykogen ist, wie es z. B. aus den Versuchen von Blumenthal und Wohlgemuth (Ovalbumin) ersichtlich ist, von denen ich schon sprach.

Dann kann aber die Beziehung auch darin bestehen, daß unterschiedliche Eiweiße in ihrer dynamischen Wirkung bei der Glykogenbildung oder Glykogenstapelung irgendwie regulatorisch beteiligt sind. Zu dieser letzteren Frage bringt meine Arbeit einen neuen Beitrag.

Die Versuchsanordnung war so, daß die Menge des Nahrungseiweißes im Vergleich zum Kohlehydratgehalt der Nahrung sehr gering war, so daß also reichlich Kohlehydrat und auch Fett bei der Glykogenbildung zur Verfügung stand. Es konnte also, wenn das Eiweiß überhaupt einen Einfluß ausübte auf den Glykogengehalt des Körpers oder einzelner Organe, der Einfluß der Eiweiße auf den Glykogengehalt selbst, z. B. der Leber, nur ein regulatorischer sein.

Wie sich aus meinen Versuchen ergibt, war nun der Glykogengehalt der Leber in beiden Fällen genau gleich. Dieses Ergebnis war nicht vorauszusehen, weil Weizeneiweiß als Pflanzeneiweiß im Gegensatz zum Casein, wie wir hörten, vom Diabetiker gut vertragen wird. So hätte man annehmen können, daß Weizeneiweiß einen höheren Glykogengehalt der Leber unterhielte als Casein. Man wird auf Grund derartiger und ähnlicher Beobachtungen, wie sie aus dem hiesigen Laboratorium von Reinhardt (27) an Eiereiweiß und Kartoffeleiweiß und von Schudok (28) an Weizenkleber und Kartoffel angestellt sind, um zu dem Gedanken der Einleitung zurückzukehren, zur biologischen Charakterisierung der unterschiedlichen Eiweißkörper eben auch ihre regulatorische Bedeutung für die Unterhaltung eines bestimmten Glykogenwertes der Leber mit berücksichtigen müssen.

Schudok fand bei seinen Versuchen mit Ratten bei den mit Kartoffeleiweiß gefütterten Tieren einen ungleich höheren Glykogengehalt der Leber als bei den Weizenkleber-Tieren. Die Differenz betrug 56,9%.

Reinhardt hatte bei einem entsprechenden Vergleich gefunden, daß der Glykogengehalt der Leber bei der Kartoffel höher war als beim Eiereiweiß.

Wenn wir darangehen, den biologischen Wert des Weizenklebereiweißes zu praezisieren, dann werden wir alle diese besonderen Beziehungen zum Stoffwechsel berücksichtigen müssen, von denen die wichtigsten nunmehr kurz zusammengefaßt werden sollen.

Im Baustoffwechsel zeigen die Eiweißkörper des Weizenmehlkernes, Gliadin und Glutenin, eine Unterwertigkeit. Denn diese Eiweißkörper sind nach Mc. Collum (4) nicht imstande, bei jungen Ratten das Wachstum in normaler Weise zu unterhalten. Gliadin wirkt hier ungünstiger als Glutenin, anscheinend durch das Fehlen der zum Wachstum erforderlichen Aminosäure Lysin in seinem Molekül.

Was die andere Phase des Stoffwechsels, den Betriebsstoffwechsel, anbelangt, so steht der Weizenkleber hinsichtlich der Oxydationslage, die er im Zwischenstoffwechsel unterhält, wenn er alleiniger Nahrungs-N-Träger in der gemischten Nahrung ist, auf dergleichen Stufe wie Casein und Eiereiweiß.

Darüber geben die Arbeiten von Jordan (29) und Kaping (30) Aufschluß. Ersterer differenzierte die Eiweißstoffe der einzelnen Teile des Weizenkornes mit Hilfe der Harnquotientenmethode von Bickel (31). Ebenso fand Kaping, der in dieser Weise den Einfluß des Mehlkerneiweißes des Weizenkornes auf den Betriebsstoffwechsel untersuchte, daß bei diesem Eiweiß im Vergleich zum Casein in der Wirkung kein Unterschied besteht. Allerdings führte eine längere Verfütterung des Weizenklebers anscheinend zu einer leichten Senkung der Harnquotienten unter den Caseinwert.

Die Leistung des Weizenklebereiweißes ist für den Glykogengehalt der Leber, wie aus den Versuchen meiner vorliegenden Arbeit hervorgeht, dieselbe wie die des Caseins. Wir stellten also fest, daß sich das Weizenklebereiweiß, diese annähernd 50%ige Mischung aus Gliadin und Glutenin, in Bezug auf eine bestimmte Unterhaltung einer Oxydationslage im Zwischenstoffwechsel und in Bezug auf die Unterhaltung eines bestimmten Glykogenbestandes der Leber analog dem Casein verhält, während seine Wirkung auf das Körperwachstum sich ganz wesentlich von der des Caseins unterscheidet.

Letzten Endes können alle hier aufgeführten Leistungen des Nahrungseiweißes doch nur von der Beschaffenheit desjenigen Eiweißderivatgemisches abhängen, das zur Resorption gelangt. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß es sich bei den Leistungen des Nahrungseiweißes im wesent-

lichen vielfach auch um resultantenmäßige Wirkungen jeweils der im Betriebsstoffwechsel herrschenden Derivatgemische handelt. Zudem zeigen die Versuche, über die ich eben referierte, daß die Derivatgemische des Weizenklebereiweißes einerseits und dem Casein andererseits in gewissen Wirkungsrichtungen (Oxydationslage und Leberglykogen) große Aehnlichkeit haben, während sie in anderer Richtung (Körperwachstum) sich wesentlich verschieden verhalten. Man kann aber dabei auch nicht einmal sagen, daß es für das Körperwachstum lediglich auf den absoluten Gehalt einer Aminosäure in diesem Derivatgemisch ankommt, weil das Casein geradezu ein Cystin-armes Eiweiß ist, Cystin als solches durchaus fördernd auf die Stickstoffretention einwirkt, und demnach Casein trotz dieser Cystin-Armut ein optimales Körperwachstum unterhält. Gerade alle diese Vergleichsversuche zwischen Weizenklebereiweiß und Casein zeigen uns so recht deutlich, wie kompliziert die Dinge liegen, und daß wir auch nach der Entdeckung der Leistungen der Nahrungseiweißqualität für den Betriebsstoffwechsel (Oxydationslage, Leberglykogen) doch erst am Anfang eines Weges stehen, dessen Ende uns erst einen vollkommenen Einblick in das gesamte Geschehen vermittelt.

Da nun schon alle beobachteten Wirkungen der untersuchten Eiweiße mit ihren Bausteinen zusammenhängen, sei eine Uebersichts-Tabelle hier wenigstens angeführt, aus der diese Bausteine ersichtlich werden. Diese Tabelle zeigt, daß das Gliadin im Vergleich zum Casein eine Armut an Lysin, Oxyprolin und Leucin aufweist, dafür aber mehr Prolin, über ein Drittel seines Gewichtes Glutaminsäure und sehr viel Ammoniak enthält. Das Glutenin zeigt keine Auffälligkeiten, sein Basengehalt ist niedrig, der an Glutaminsäure und Ammoniak hoch.

Aminosäuren-Tabelle.

	Casein (32)	Gliadin (33)	Glutenin (33)
Glykokoll	0	0,02	0,89
Alanin	0,9	2,00	4,65
Amminovaleriansäure (Valin)	1,0	0,21	0,24
Leucin	10,5	5,61	5,95
Prolin	3,1	7,06	4,23
Phenylalanin	3,2	2,35	1,97
Asparaginsäure	1,2	0,58	0,91

	Casein (32)	Gliadin (33)	Glutenin (33)
Glutaminsäure	10,7	37,33	23,42
Serin	0,23	0,13	0,74
Tyrosin	4,5	1,20	4,25
Cystin	0,06	0,45	0,02
Oxyprolin	0,25	—	—
Lysin	5,8	—	1,92
Histidin	2,6	0,61	1,76
Arginin	4,8	3,16	4,72
Ammoniak	—	5,11	4,01
Tryptophan	1,5	Spuren	Spuren

Elementare Zusammensetzung in %.

	P	C	H	N	S	O
Casein (34)	0,85	53,0	7,0	15,7	0,8	22,65
Gliadin (33)		52,72	6,86	17,66	1,14	21,62
Glutenin (33)		52,34	6,83	17,49	1,08	22,26

Experimenteller Teil.

In meinen Versuchen, die sich aus vier Versuchsreihen zu je zwei Einzelversuchen zusammensetzten, benutzte ich insgesamt 40 Ratten von etwa 136—148 g Körpergewicht. In den ersten beiden Versuchsreihen verfütterte ich an 20 Ratten, die in vier Gruppen von je 5 Ratten angeordnet waren, Casein mit einer Grundnahrung aus Lebertran, Zucker, Stärke, Salzgemisch, Apfelsinensaft und Wasser. Die andere Hälfte der Tiere, die in gleicher Weise gruppiert waren, erhielt in den folgenden zwei Versuchsreihen Weizenkleber mit der oben erwähnten Grundnahrung. Das Klebereiweiß, das Eiweiß des Weizenkornkernes, ist kein einheitlicher Eiweißkörper, sondern besteht aus mindestens zwei verschiedenen Eiweißstoffen, dem Weizengliadin und dem Weizenglutenin. Mengenmäßig überwiegt das Gliadin über das Glutenin in der Eiweißmischung des Mehlkernes. Unter dem Namen „Glidine" (Dr. Klopfer) erscheint im Handel ein fast reines Eiweiß des Weizenmehlkernes, das ich zu meinen Versuchen benutzte. Nach Angaben des Herstellers enthält dies Präparat 90—94% Eiweiß, 1% Lecithin, 2% Mineralstoffe und 3% Kohlehydrat in der Trockensubstanz. Eiweiß, Stärke und Salzgemisch wurden mit Wasser zu einem Brei gekocht. Nach dem Abkühlen wurden als Vitaminträger Apfelsinensaft und Lebertran hinzugefügt. Mit diesem

Nahrungsgemisch wurden die Tiere 13 bzw. 15 Tage gefüttert und dann durch Genickschlag getötet. Die Methodik der Glykogengewinnung (35) war folgende:

Die Lebern wurden sehr schnell freipräpariert, von anhaftenden Geweben befreit, grob zerstückelt und in den schon vorher mit 20 ccm heißer Kalilauge gewogenen Kolben getan. Dieses Gemisch von Lauge und Organteilen kochte 3 Stunden am Rückflußkühler im Wasserbad und wurde alle 30 Minuten umgeschüttelt. Die Größe der zum Kochen verwendeten Hartglaskolben ermöglichte die Ausfällung des frei gewordenen kolloiden Glykogens durch Alkohol ohne erneuten Gefäßwechsel, wodurch ein unnötiger Substanzverlust vermieden werden konnte. Das mit absolutem Alkohol versetzte Gemisch blieb bis zum nächsten Morgen stehen. Nun wurde der Niederschlag mit Hilfe der Saugpumpe auf einem kleinen Glasfilter gesammelt, die gesammelte Menge des Glykogens sowie das Glasgefäß, in der die Glykogenfällung erfolgte, gut mit 60 bis 100%igem Alkohol und endlich mit Aether gewaschen und im Luftstrom getrocknet. Der das Glykogen enthaltende Rückstand wurde dann in 90 ccm heißen Wassers gelöst und mit 10%iger Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Es wurde noch ein Ueberschuß von 4,8 ccm konzentrierter Salzsäure hinzugegeben. Dieses Gemisch kochte drei weitere Stunden am Rückflußkühler, wurde dann durch Kalilauge bis zur schwach sauren Reaktion abgestumpft, in einen 100 ccm großen Meßkolben filtriert und bis zur Marke aufgefüllt. In 3×0,5 ccm dieser Lösung wurde dann die Zuckerbestimmung nach Hagedorn-Jensen ausgeführt, die so bekannt ist, daß ich auf ihre Schilderung nicht eingehen will.

Es folgen nun die Versuchsanordnungen und -Ergebnisse.

I. 2×5 Ratten wurden 13 Tage lang mit Casein und Grundnahrung gefüttert und dann getötet.

Zusammensetzung des Futtergemisches als Nahrung für 10 Tiere.

Casein =	10,0 g	= 1,270 g N
Lebertran =	25,0 ccm	
Zucker =	60,0 g	
Kartoffelstärke =	50,0 g	= 0,040 g N
Salzgemisch =	2,0 g	
Apfelsinensaft =	10,0 ccm	
Wasser =	600,0 ccm	
Kalorien	= ca. 700.	= 1,310 g N

Gewichte:

	1. Gruppe (= 5 Tiere)	2. Gruppe (= 5 Tiere)
1. Tag	690 g	680 g
2. Tag	690 g	680 g
5. Tag	695 g	685 g
8. Tag	695 g	685 g
10. Tag	695 g	690 g
13. Tag	700 g	690 g

Lebergewichte:

1 Gruppe (5 Ratten) = 38,0 g Leber
2. Gruppe (5 Ratten) = 40,0 g Leber

Glykogentraubenzuckergehalt.

1. Gruppe = 0,805 %
2. Gruppe = 0,827 %

II. 2 × 5 Ratten wurden 15 Tage lang mit Casein und Grundnahrung gefüttert und dann getötet.

Zusammensetzung des Futtergemisches als Nahrung für 10 Tiere.

Casein =	10,0 g	= 1,270 g N
Lebertran =	25,0 ccm	
Zucker =	60,0 g	
Kartoffelstärke =	50,0 g	= 0,040 g N
Salzgemisch =	2,0 g	
Apfelsinensaft =	10,0 ccm	
Wasser =	600,0 ccm	
Kalorien	= ca. 700.	= 1,310 g N

Gewichte:

	1 Gruppe (= 5 Tiere)	2. Gruppe (= 5 Tiere)
1. Tag	735 g	740 g
2. Tag	740 g	745 g
5. Tag	740 g	745 g
8. Tag	745 g	750 g
10. Tag	745 g	750 g
13. Tag	745 g	750 g
15. Tag	745 g	755 g

Lebergewichte:

1. Gruppe (5 Ratten)	= 39,5 g Leber
2. Gruppe (5 Ratten)	= 39,0 g Leber

Glykogentraubenzuckergehalt.

1. Gruppe	= 0,724 %
2. Gruppe	= 0,771 %

III. 2 × 5 Ratten wurden 13 Tage lang mit Weizenkleber und Grundnahrung gefüttert und dann getötet.

Zusammensetzung des Futtergemisches als Nahrung für 10 Tiere.

Glidine =	9,56 g	= 1,269 g N
Lebertran =	25,00 ccm	
Zucker =	60,00 g	
Kartoffelstärke =	50,00 g	= 0,040 g N
Salzgemisch =	2,00 g	
Apfelsinensaft =	10,00 ccm	
Wasser =	600,00 ccm	
Kalorien	= ca. 700.	= 1,309 g N

Gewichte:

	1. Gruppe (= 5 Tiere)	2. Gruppe (= 5 Tiere)
1. Tag	738 g	740 g
2. Tag	738 g	740 g
5. Tag	740 g	745 g
8. Tag	740 g	745 g
10. Tag	740 g	745 g
13. Tag	745 g	750 g

Lebergewichte:

1. Gruppe (5 Ratten)	= 38,0 g Leber
2. Gruppe (5 Ratten)	= 39,1 g Leber

Glykogentraubenzuckergehalt.

1. Gruppe	= 0,723 %
2. Gruppe	= 0,749 %

IV. 2 × 5 Ratten wurden 15 Tage lang mit Weizenkleber und Grundnahrung gefüttert und dann getötet.

Zusammensetzung des Futtergemisches als Nahrung für 10 Tiere.

Glidine =	9,59 g =	1,269 g N
Lebertran =	25,00 ccm	
Zucker =	60,00 g	
Kartoffelstärke =	50,00 g =	0,040 g N
Salzgemisch =	2,00 g	
Apfelsinensaft =	10,00 ccm	
Wasser =	600,00 ccm	
Kalorien	= ca. 700.	= 1,309 g N

Gewichte:

	1. Gruppe (= 5 Tiere)	2. Gruppe (= 5 Tiere)
1. Tag	740 g	738 g
2. Tag	740 g	740 g
5. Tag	745 g	740 g
8. Tag	745 g	740 g
10. Tag	745 g	745 g
13. Tag	750 g	748 g
15. Tag	750 g	750 g

Lebergewichte:

1. Gruppe (5 Ratten) = 40,5 g Leber
2. Gruppe (5 Ratten) = 40,0 g Leber

Glykogentraubenzuckergehalt.

1. Gruppe = 0,652 %
2. Gruppe = 0,625 %

In den ersten beiden Versuchsreihen war alleinige Nahrungsstickstoffquelle das tierische Eiweiß Casein, in der dritten und vierten Versuchsreihe der Weizenkleber, ein Pflanzeneiweißkörper.

Die deutliche, wenn auch leichte, Gewichtszunahme aller Gruppen von Versuchstieren, wie es aus den Gewichtstabellen ersichtlich ist — es wurden immer 5 Tiere zusammen in regelmäßigen Abständen gewogen — beweist, daß das Nahrungsgemisch kalorisch durchaus sufficient war.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen zeigt also, daß der Glykogengehalt der Lebern der Weizenkleber-Tiere etwa dem der Casein-Tiere entspricht. Der mittlere Glykogengehalt der ersteren betrug pro Gruppe von 5 Ratten = 0,687 % bei einer Differenz von 0,723 bis 0,625 %. Der Glykogengehalt der Casein-Tiere differierte um 0,805 bis 0,771 % bei einem Mittelwert von 0,782 %.

Insgesamt hat also Casein nur 0,095 % Glykogentraubenzucker mehr geliefert als Weizenklebereiweiß.

Es ergibt sich also, daß die regulatorische Wirkung des Weizenklebereiweißes auf die Glykogenbildung oder Glykogenstapelung in der Leber etwa der regulatorischen Wirkung des Caseins entspricht.

Schrifttum.

1. E. S. London und Nina Kotschneff: In welcher Form wird Nahrungseiweiß resorbiert? Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiolog. Chemie, fortgeführt v. A. Kossel. Bd. 228, S. 235—242. 1934.
2. Hopkins: Analyst. 31. 395. 1906.
3. Emil Abderhalden: Ueber Verwertung von tief abgebautem Eiweiß im Organismus. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. Physiolog. Chemie, fortgef. v. A. Kossel. Bd. 57, S. 364. 1908.
4. E. V. Mc. Collum u. Nina Simonds: Neue Ernährungslehre 1928. Herausgegeben von Leo Asher.
4. L. Michaud: Beitrag zur Kenntnis des physiologischen Eiweißminiums. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. Physiolog. Chemie. Bd. 59, S. 405 ff. 1909.
6. Thomas: Archiv f. Anat. u. Physiologie. Phys. Abt. 219. 1909.
7. Osborne, Mendel, L. Ferry: Beobachtungen über Wachstum bei Fütterungsversuchen mit isolierten Nahrungssubstanzen. Zeitschr. physiol. Chemie. 80. 307. 1912.
8. von Norden: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 5. Auflage 1910.
9. E. Grafe: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr. Handbuch der Biochemie. Oppenheimer. Bd. VI, S. 609. 1926.
10. A. Magnus-Levy: Ueber die Größe des respiratorischen Stoffwechsels unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme. Archiv ges. Physiolgie. (Pflüger) 55. 1. 1893.
11. A. Gigon: Ueber den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Gaswechsel und Energismus. Archiv ges. Physiologie. (Pflüger) 140. 1. 1911.
12 Williams, I. A. Riche und G. Lusk: Journ. of Biolog. Chem. 12. 371. 1912.
13. Grafe: Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung. 1931.
14. E. Grafe und G. Sack: Stoffwechseluntersuchungen bei Zuführung eines neuen Eiweißpräparates. Klinische Wochenschrift. 16. Jahrgang. S. 1714. 1937.
15. E. Grafe: Beitrag zur Kenntnis der Ursachen der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes. D. Arch. klin. Mediz. 118, 1. 1915.
16. H. V. Aktinson und G. Lusk: Animal calorim. XV. Journ. of Biol. Chemie. 36. 415. 1918.
17. A. Bickel: Ueber die Beziehungen der Qualität des Nahrungseiweißes zum Ablauf des Betriebsstoffwechsels. Verlag: Benno Schwabe u. Co. 1938.
18. E. Pflüger und P. Junkersdorf: Ueber die Muttersubstanzen des Glykogens. Pflügers Archiv 131, S. 302. 1910.
19. Schöndorff: Pflügers Archiv f. d. gesamte Physiologie. 60. 82. 1900.
20. F. Blumenthal und J. Wohlgemuth: Ueber Glykogenbildung nach Eiweißfütterung. Berliner klinische Wochenschrift. S. 391. 1901.
21. Janney: The Metabolic Relationship of the Proteins to Glukose. Journ. Biol. Chem. 20. 321. 1915. Glukose Formation from Protein in Diabetes. A. int. M. 18. 584. 1916.

22. Dakin: Studies on the Intermediary Metabolism of Aminoacids. Journ. Biol. Chem. 14. 321. 1913.

23. Landois-Rosemann: Lehrbuch der Physiologie 1929.

24. A. Magnus-Levy: Umsatz d. Nährstoffe. Handb. d. Biochemie. Oppenheimer. 2. Auflage. Bd. 8, S. 338 ff. 1925.

25. H. Chr. Geelmuyden: Die Neubildung v. Kohlehydrat i. Tierkörper. Ergebnisse d. Physiologie. Herausgegeben von Asher und Spiro. Bd .22. S. 52 ff. 1923.

26. Schenck: Ueber die Beeinflußbarkeit d. Blutzuckerregulation durch Eiweißstoffe, Aminosäuren u. deren Derivate II. Archiv f. experm. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 170. S. 546. 1933.

27. R. Reinhardt: Dissertation: Berlin 1937. Eiereiweiß oder Kartoffeleiweiß als Nahrungs-N-Träger in ihrer Beziehung zum Leberglykogengehalt.

28. G. Schudok: Disertation: Berlin 1938. Vergleichende Untersuchungen üb. d. Einfluß d. Weizenklebers u. d. Kartoffel als Nahrungsstickstoffträger a. d. Glykogengehalt d. Leber.

29. H. Jordan: Dissertation: Berlin 1936. Biologische Differenzierung d. Eiweißstoffe d. einz. Teile d. Weizenkornes m. Hilfe d. Harnquotientenbestimmung u. i. Verhalten i. Betriebstsoffwechsel i. Vergleich z. Casein u. Eiereiweiß.

30. Friedrich-Wilhelm Kaping: Dissertation der veterinärmedizinischen Fakultät Berlin 1936. Ueber d. Einfluß d. Eiweißes i. Mehlkern d. Weizenkornes auf d. Betriebsstoffwechsel.

31. A. Bickel: Archiv f. Kinderheilkunde 1. 107. 1935. Biochem. Zeitschrift 297. 284. 1936.

32. Fodor: Eiweiß, Enzyklopädie der technischen Chemie von Muspratt. 3. Bd. I. Halbbd. 281. 1915.

33. J. Königs: Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel. Nachtrag zu Bd. I. 4. Aufl., S. 13 und 14. 1923.

34. J. Königs: Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel. II. Bd. 4. Aufl. S. 35. 1904.

35. Biochem. Zeitschr. Bd. 202. Heft 4—6. 1928.

Lebenslauf.

Ich, Paul Wilhelm Koeppen, evangelischer Konfession, wurde geboren am 1. November 1909 in Rützenhagen als Sohn des Pastors Paul Koeppen und seiner Ehefrau Sara geb. Giese. Nach Absolvierung der Grundschule besuchte ich das humanistische Gymnasium in Stolp. Am 18. September 1930 bestand ich am Mommsen-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg die Reifeprüfung. Anschließend studierte ich 5 Semester in Bonn, wo ich 1933 die ärztliche Vorprüfung ablegte, dann je ein Semester in Heidelberg und München und vier Semester in Berlin, wo ich am 30. Oktober 1936 mein medizinisches Staatsexamen machte.

In meinem praktischen Jahr war ich 8 Monate in Berlin in der Universitäts-Nervenklinik der Charité tätig und 4 Monate in der 3. Medizinischen Universitätsklinik. Am 10. November 1937 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Im Anschluß daran arbeitete ich als Volontär-Assistent an der 3. Medizinischen Universitätsklinik in Berlin, wo ich mich noch augenblicklich befinde.

Herrn Professor Bickel, der mir die Anregung zu diesem Thema gab und mir bei Anfertigung der Arbeit ein hilfsbereiter Berater war, sage ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank.